

Efectividad y seguridad del uso de la colchicina para controlar la inflamación en aterosclerosis

Effectiveness and safety of the use of colchicine to control inflammation in atherosclerosis

Laura León-Cardona¹ <https://orcid.org/0000-0001-9147-4823>

Camila Zapata-Montealegre¹ <https://orcid.org/0000-0002-0427-5357>

Freddy Moreno-Gómez^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-0394-9417>

¹Pontificia Universidad Javeriana. Facultad de Ciencias de la Salud. Cali, Colombia.

* Autor para la correspondencia: laura.leoncardona0502@gmail.com

RESUMEN

Introducción: Actualmente dentro del esquema de tratamiento de la enfermedad aterosclerótica no se cuenta con una estrategia farmacológica directa a la mediación de la inflamación generada en la aterosclerosis.

Objetivo: Identificar el nivel de efectividad y seguridad del uso de la colchicina para controlar la inflamación en la aterosclerosis.

Métodos: Se realizó una búsqueda sistematizada en la base bibliográfica MEDLINE a través de PubMed, dividida en tres segmentos de búsqueda con términos MeSH. Se revisaron títulos y resúmenes para seleccionar 29 artículos.

Resultados: La colchicina demostró ser un fármaco con efecto en la disminución de la inflamación en la aterosclerosis y de la producción de citoquinas inflamatorias y metabólicas, se dirige al bloqueo del inflammasoma NLRP3 y a la mediación en los niveles de proteínas de fase aguda como la proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-h). Se demostró que la colchicina no tuvo un efecto significativo sobre otras subfracciones de lipoproteínas. En términos de seguridad la colchicina a largo plazo es bien tolerada a dosis <1mg/día reportado como efecto adverso más común las intolerancias gastrointestinales.

Conclusiones: La colchicina es efectiva en la mediación de la inflamación por enfermedad aterosclerótica, Adicionalmente cuenta con un papel de seguridad óptimo reportado únicamente efectos adversos gastrointestinales, por lo cual es una estrategia atractiva para la mediación de la inflamación en la enfermedad aterosclerótica.

Palabras clave: colchicina; inflamación; aterosclerosis; efectividad; seguridad del paciente.

ABSTRACT

Introduction: Currently, there is no direct pharmacological strategy to mediate the inflammation generated in atherosclerosis in the treatment of atherosclerotic disease.

Objective: To identify the level of effectiveness and safety of the use of colchicine to control inflammation in atherosclerosis.

Methods: A systematized search of the MEDLINE bibliographic database was performed through PubMed, divided into three search segments with MeSH terms. Titles and abstracts were reviewed to select 29 articles.

Results: Colchicine was shown to be a drug with effect in decreasing inflammation in atherosclerosis and inflammatory and metabolic cytokine production, targeting NLRP3 inflammasome blockade and mediating levels of acute-phase proteins such as high-sensitivity C-reactive protein (h-CRP). Colchicine was shown to have no significant effect on other lipoprotein subfractions. In terms of safety long-term colchicine is well tolerated at doses <1mg/day reported gastrointestinal intolerances as the most common side effect.

Conclusions: Colchicine is effective in mediating inflammation in atherosclerotic disease. Additionally it has an optimal safety role reported only gastrointestinal adverse effects, making it an attractive strategy for mediating inflammation in atherosclerotic disease.

Keywords: colchicine; inflammation; atherosclerosis; effectiveness; patient safety.

Recibido: 03/11/2021

Aceptado: 20/12/2021

Introducción

La colchicina es un fármaco antiinflamatorio hipouricemiente formulado de manera primaria para el tratamiento de la gota, la enfermedad de *Behcet*, la fiebre mediterránea familiar y la pericarditis aguda y recurrente. Corresponde a un alcaloide aislado que se obtiene del azafrán otoñal (*Colchicum autumnale*) y aunque se considera un agente antiinflamatorio, no comparte el mismo mecanismo de acción que los antiinflamatorios no esteroideos o glucocorticoides ya que no involucra la vía del ácido araquidónico.^(1,2,3,4) De esta forma, la eficiencia y eficacia de la colchicina deriva de su capacidad de interferir en las reacciones inflamatorias agudas, deteniendo la división celular en la fase G1 al impedir la formación de microtúbulos y del huso mitótico. De igual forma, entre sus mecanismos de acción, se encuentran la disminución en la expresión de selectina L, la quimiotaxis, la activación de la fosfolipasa A2 y la expresión de IL-1 β en el neutrófilo, de forma que inhibe la adhesividad de los neutrófilos mediada por la selectina E.^(1,2)

La colchicina inhibe la expresión de la molécula de adhesión intercelular de las células endoteliales (ICAM-1), la liberación de histamina desde el mastocito y la desgranulación del neutrófilo, además de tener la capacidad de reducir la expresión de receptores para el TNF en macrófagos y células endoteliales.^(1,2,4) Adicionalmente, se encontró que la colchicina inhibe la activación del inflammasoma NLRP3, lo cual resulta fundamental dado que los inflammasomas son complejos de proteínas multitemáticos intracelulares que juegan un papel crucial en la respuesta inflamatoria conduciendo a una mayor producción de mediadores proinflamatorios.⁽⁴⁾

La colchicina presenta efectos farmacológicos que se diferencian del componente antiinflamatorio como son la disminución de la temperatura corporal, la depresión del centro de control respiratorio, la intensificación de la respuesta a los agentes de tipo

simpaticomiméticos, a generación de contracción de vasos sanguíneos que conllevan a hipertensión, y la intensificación de la actividad gastrointestinal por medio estimulación neurógena.⁽³⁾ Las características farmacocinéticas incluyen rápida absorción y fácil administración por vía oral. Después de administrarse se necesita de 0,5 a 2 h para alcanzar su concentración plasmática máxima. Una vez en el plasma, la mitad del fármaco se encuentra ligado a proteínas. Actualmente se desconoce cuál es el metabolismo exacto de la colchicina, pero se advierte una circulación enterohepática con un aparente proceso de desacetilación por parte del hígado. Entre el 10 % al 20 % del fármaco es excretado por medio de la orina, porcentaje que puede aumentar en pacientes con algún tipo de hepatopatía. La semivida plasmática de la colchicina es de alrededor de 9 h, puede detectarse en leucocitos y en orina hasta un mínimo de 9 días después de un suministro intravenoso.^(1,3)

Entre los efectos adversos más comunes que se presentan por la administración de la colchicina se encuentran síntomas gastrointestinales como náuseas, vómito y dolor abdominal. En algunos casos se ha observado necrosis hepática, insuficiencia renal aguda, coagulación intravascular diseminada y convulsiones. Los episodios más graves por efectos adversos se han asociado con la administración intravenosa, debido a que el uso indiscriminado de colchicina intravenosa se ha relacionado con muertes evitables. Con esto, y una cifra alta de complicaciones graves de médula ósea y riñones, no se recomienda el uso intravenoso. De igual forma, los episodios de intoxicación aguda por colchicina se caracterizan por diarrea con sangre, faringodinia, hematuria, oliguria y *shock*.^(1,3)

La colchicina está indicada en diversas patologías asociado a su mecanismo antiinflamatorio único. En este sentido, se ha constituido en una atractiva opción para tratar los procesos inflamatorios derivados de la aterosclerosis. Se sabe que la inflamación es un factor importante que contribuye a la inestabilidad en la placa aterosclerótica, lo cual ha representado un objetivo potencial a través de fármacos antiinflamatorios.⁽⁴⁾ dado que los cristales de colesterol que se encuentran en la placa causan traumatismos directos a la pared de los vasos, se desencadena la activación del inflammasoma NLRP3 al interior de los macrófagos activados y por ende la activación de caspasas que convierten la pro-IL-1 β en IL-1 β activa. La vía de la interleuquina 1 β desempeña un papel central en el desencadenamiento de la cascada inflamatoria que conduce a la liberación de interleuquinas proinflamatorias como IL-6 y TNF α . Estos eventos fisiopatológicos conllevan a la formación de placa aterosclerótica y a la progresión, inestabilidad y ruptura de la misma. En este sentido, dado que la colchicina inhibe la activación del inflammasoma, su uso se constituye en un mecanismo potencial para controlar el inicio de la cascada inflamatoria, lo cual representa una clara indicación para el tratamiento de la aterosclerosis.^(4,5)

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en el mundo. Representan una alta carga de discapacidad y generan un aumento de los costos de atención médica. Ante el problema prioritario en salud, se buscan diferentes medicamentos que reduzcan la mortalidad de las diferentes enfermedades, tal y como es el caso de la aterosclerosis. En la actualidad, después de un síndrome coronario agudo originado por aterosclerosis, se emplean fármacos hipolipemiantes, antiplaquetarios, antitrombóticos y β -bloqueadores. Adicionalmente, en los pacientes con enfermedad arterial coronaria establecida, se emplean estrategias dirigidas hacia el control del estilo de vida y el

tratamiento de comorbilidades de base como la dislipidemia, la hipertensión arterial y la diabetes. No obstante, pese a la implementación de estas medidas persiste un riesgo cardiovascular residual en estos pacientes, por lo que resulta fundamental revisar otras alternativas terapéuticas que contribuyan con la disminución de dicho riesgo. Se tiene en cuenta que los fármacos utilizados en aterosclerosis no tienen efectos antiinflamatorios directos, el uso de colchicina ha demostrado la capacidad de inhibir la formación del inflammasoma NLRP3 y de reducir la progresión e inestabilidad de la placa aterosclerótica. Por lo tanto, resulta fundamental hacer un consenso, a partir de una revisión de la literatura, sobre la manera como la colchicina reduce la inflamación en aterosclerosis en términos de efectividad y seguridad.^(6,7,8)

Durante los últimos 20 años se ha establecido un fuerte interés en la inflamación en la placa aterosclerótica, con varios posibles agentes terapéuticos que desempeñan altos niveles de efectividad, pero debido a la poca seguridad y elevados costos no ha sido posible incorporar estos fármacos dentro del abordaje de pacientes con aterosclerosis. Algunos de estos agentes incluyen corticosteroides, AINES y algunos fármacos antirreumáticos biológicos modificadores de la enfermedad, los cuales no lograron demostrar ningún beneficio clínico en pacientes con placa aterosclerótica e incluso presentaron un mayor riesgo de efectos adversos. Estas investigaciones han permitido plantear la hipótesis de que la terapia antiinflamatoria podría mejorar los resultados clínicos en pacientes con enfermedad arterial.⁽⁹⁾

En respuesta a esta hipótesis se desarrollaron el ensayo CIRT (metotrexato), un fármaco con potencial para inhibir la expresión de IL-6 y el ensayo CANTOS (canakinumab), un anticuerpo monoclonal dirigido a inhibir la IL-1 β . El ensayo CANTOS fue importante para abrir el campo de estudio a partir de la inhibición de la IL-1 β para mejorar los resultados en pacientes con enfermedad coronaria, los resultados fueron modestos y no se tuvo ningún efecto en la mortalidad. Adicionalmente los altos costos de este agente y la asociación con un riesgo significativo de infección fatal descartaron la posibilidad de incorporarlo dentro del manejo de la aterosclerosis.⁽⁹⁾

Recientemente se ha explorado la efectividad de la colchicina como agente antiinflamatorio en aterosclerosis y se ha demostrado que puede reducir rápida y confiablemente la proteína C reactiva de alta sensibilidad, además de tener efectos favorables sobre la morfología de la placa aterosclerótica coronaria, reducir el riesgo de estenosis *intra-stent* y reducir la incidencia de enfermedad cardiovascular, especialmente cardiopatía isquémica.^(9,10)

El ensayo LoDoCo proporcionó los primeros datos clínicos sobre la eficacia de la colchicina en la prevención secundaria de enfermedad aterosclerótica. En este ensayo los pacientes fueron aleatorizados para recibir 0,5 mg de colchicina una vez al día o un seguimiento clínico regular. Se realizó un seguimiento durante 3 años y se observó una diferencia significativa a favor del tratamiento con colchicina en la aparición del resultado primario (HR, 0,33; IC del 95 %, 0,18-0,59), el cual consistió en muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular no cardioembólico, síndrome coronario agudo y paro cardíaco extra hospitalario. La principal asociación fue una reducción de los síndromes coronarios agudos (72 %).⁽¹¹⁾ En términos de seguridad la colchicina resultó ser un agente farmacológico con un perfil de efectos adversos bien establecido, la mayoría de estos relacionados con

afecciones gastrointestinales como diarrea, náusea y vómito. De manera inusual, se han reportado efectos adversos más raros (<0,1 %) que incluyen hipersensibilidad al medicamento, hepatitis, mioneuropatía, rabdomiólisis y discrasias sanguíneas.⁽¹⁰⁾

Esta investigación tuvo el objetivo de identificar el nivel de efectividad y seguridad del uso de la colchicina para controlar la inflamación en aterosclerosis.

Métodos

Se realizó una búsqueda sistematizada entre el 01 de noviembre de 2020 hasta el 30 de marzo de 2021 en la base bibliográfica MEDLINE a través del buscador PubMed, dividida en tres segmentos de búsqueda. Inicialmente, se usaron los términos MeSH “*Colchicine*” y “*effectiveness*” combinados con el conector booleano AND. Se obtuvieron 13,638 artículos. Se aplicó filtro tipo de estudio (metaanálisis) y se obtuvieron 41 artículos. Se revisaron títulos y resúmenes para seleccionar cuatro artículos que trataron la efectividad de la colchicina en el control de la inflamación en enfermedades cardiovasculares. Luego se combinaron los términos MeSH “*Colchicine*” y “*atherosclerosis effectiveness*” combinados con el conector booleano AND. Se obtuvieron inicialmente 80 artículos. De igual forma se aplicó filtro tipo de estudio (ensayos clínicos y ensayos clínicos controlados randomizados) y se obtuvieron 14 artículos. Se revisaron títulos y resúmenes para seleccionar ocho artículos que abordan el papel de la colchicina en el control de aterosclerosis. Posteriormente, se usaron los términos MeSH “*Colchicine*” y “*atherosclerosis*” combinados con el conector booleano AND. Se obtuvieron 121 resultados. Se aplicó el filtro especie (humanos) y se obtuvieron 82 artículos. También se aplicó el filtro de fecha de publicación (desde 2010) y se obtuvieron 72 resultados. Se revisaron títulos y resúmenes para seleccionar seis artículos que abordan el papel de la colchicina en la aterosclerosis. Finalmente se usaron los términos MeSH “*Colchicine*” y “*inflammation*” combinados con el conector booleano AND. Se obtuvieron 1,057 resultados. Se aplicó el filtro especie (humanos) y se obtuvieron 747 artículos. También se aplicó el filtro de fecha de publicación (desde 2010) y se obtuvieron 423 resultados. De igual forma se aplicó el filtro tipo de estudio (revisión y revisión sistemática) para obtener 166 resultados. Se revisaron títulos y resúmenes para seleccionar once artículos que tratan el papel de la colchicina en la inflamación.

Resultados

En total se obtuvieron 29 artículos, los cuales fueron clasificados a partir de seis categorías relacionadas con el objetivo de esta revisión: Descripción de las propiedades antiinflamatorias de la colchicina, descripción del papel de agentes que disminuyen la inflamación en la aterosclerosis, efectos de la colchicina en la disminución de producción de citoquinas inflamatorias y metabólicas, y evaluación de la colchicina en términos de seguridad y eficacia en enfermedad cardiovascular. De acuerdo al tipo de estudios, se identificaron 15 revisiones de la literatura, seis ensayos clínicos controlados, cuatro revisiones sistemáticas con metanálisis, dos estudios pilotos, un estudio observacional y una opinión de experto. Dentro de los estudios experimentales revisados y respecto a la

población estudiada por cada uno de ellos, se identificó que en dos artículos predominó la población femenina y en siete predominó la población masculina. La edad evaluada en estos artículos fue muy variable, se encontró una edad mínima de 21 años.

Se encontró que tres artículos tenían como objetivo la descripción de las propiedades antiinflamatorias de la colchicina;^(5,12,13) diez se centraron en describir el papel de agentes que disminuyen la inflamación en la aterosclerosis;^(14,15,16,17,18,19,20,21,22,23) cinco describieron los efectos de la colchicina en la disminución de la producción de citoquinas inflamatorias y metabólicas;^(9,10,24,25,26) cuatro artículos evaluaron el papel de la colchicina en la enfermedad cardiovascular en términos de seguridad y eficacia;^(11,27,28,29) cinco evaluaron específicamente el papel de la colchicina en la enfermedad cardiovascular en términos de efectividad;^(30,31,32,33,34) y un artículo se enfocó en el papel de la colchicina en la enfermedad cardiovascular en términos de seguridad.⁽³⁵⁾

Publicaciones incluidas en la discusión cualitativa de los resultados

- Autores: *Nidorf* y otros.
Año: 2019.
Objetivo: Examinar los enfoques pasados y contemporáneos de la terapia antiinflamatoria para la aterosclerosis y exponer las razones por las que la colchicina tiene el potencial de convertirse en una terapia fundamental en su tratamiento.
Tipo de estudio: Revisión de la literatura.
Población y muestra: -
Estudios complementarios: -
Diagnóstico: -
Dosis colchicina: <1 mg/día.
Resultados: La colchicina se tolera bien en dosis <1 mg/día, sin afectar la función renal o hepática. La colchicina reduce la h-CRP y tiene efectos favorables sobre la morfología de la placa aterosclerótica coronaria reduciendo el riesgo de eventos cardiovasculares
Conclusiones: Los ensayos en curso confirman la tolerabilidad de la colchicina y los beneficios en pacientes con enfermedad coronaria, lo que la convierte en una terapia fundamental en la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular con el potencial de afectar la carga global de enfermedad cardiovascular.
Efectividad (sí/no): No, aún no hay evidencia suficiente que soporte esta recomendación.
- Autores: *Martínez* y otros
Año: 2018
Objetivo: Describir el papel de monocitos/macrófagos y neutrófilos en la aterosclerosis, describir los mecanismos de activación del inflamomas NLRP3 en el contexto de la inflamación asociada a la aterosclerosis y discutir las terapias potenciales que se dirigen al inflamomas NLRP3, con un enfoque particular en el papel emergente de la colchicina.
Tipo de estudio: Revisión de la literatura.
Población y muestra: -

Estudios complementarios: -

Diagnóstico: -

Dosis colchicina: -

Resultados: La colchicina tiene un efecto antiinflamatorio potente y seguro, ya que las reacciones adversas más comunes son problemas gastrointestinales menores.

Tiene efecto sobre el inflamasomas NLRP3.

Conclusiones: Bloquea eficazmente la función del inflamasomas NLRP3 tiene efectos favorables en enfermedad de las arterias coronarias, coronarias.

Efectividad (sí/no): No, aún no hay evidencia suficiente que soporte esta recomendación.

- Autores: *Nidorf* y otros.

Año: 2013

Objetivo: Examinar la utilidad potencial de las terapias que tienen como objetivo la formación de cristales de colesterol y la cascada inflamatoria que inducen con el propósito de la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular.

Tipo de estudio: Revisión de la literatura.

Población y muestra:-

Estudios complementarios: -

Diagnóstico: -

Dosis colchicina: -

Resultados: La colchicina tiene efectos antiinflamatorios en enfermedad coronaria estable, al reducir la h-CRP cuando se combina con estatinas y tratamiento antiplaquetarios. El ensayo LoDoCo demostró un beneficio de la colchicina en pacientes con enfermedad cardiovascular comprobada.

Conclusiones: Prevenir la inflamación inducida por cristales se asocia con mejores resultados en pacientes con enfermedades cardiovasculares.

Efectividad (sí/no): Sí

- Autores: *Spartalis* y otros.

Año: 2018

Objetivo: Proporcionar una descripción conceptual de los posibles beneficios y efectos terapéuticos de la colchicina en la enfermedad aterosclerótica mediada por inflamación y la hipertrigliceridemia.

Tipo de estudio: Revisión de la literatura.

Población y muestra:-

Estudios complementarios: -

Diagnóstico: -

Dosis colchicina: -

Resultados: La colchicina tiene efectos antiinflamatorios directos al inhibir las redes de señales inflamatorias críticas como el inflamasomas, las citocinas proinflamatorias y la expresión de moléculas de adhesión, previniendo tanto la quimioatracción local de células inflamatorias como los neutrófilos.

Conclusiones: La colchicina reduce los niveles de marcadores inflamatorios, estabiliza la placa coronaria, conduce a una curación cardíaca favorable y reduce la recurrencia de SCA.

Efectividad (sí/no): No, aún no hay evidencia suficiente que soporte la eficacia.

- Autores: *Thompson* y otros.

Año: 2018

Objetivo: Describir alternativas efectivas y asequibles al canakinumab y otros candidatos que se dirigen a la vía de la IL-1 β como la colchicina en dosis bajas.

Tipo de estudio: Revisión de la literatura.

Población y muestra:-

Estudios complementarios: -

Diagnóstico: -

Dosis colchicina: 0,5 mg/día.

Resultados: La colchicina es más asequible y se dirige a la vía IL-1b con amplias acciones antiinflamatorias. Ensayo LoDoCo demostró que la colchicina en dosis bajas (0,5 mg/día) es bien tolerada.

Conclusiones: El uso de la colchicina muestra el mejor potencial para un tratamiento antiinflamatorio asequible y accesible en la aterosclerosis.

Efectividad (sí/no): No, faltan estudios para establecer eficacia y seguridad

- Autores: *Vaidya* y otros,

Año: 2018

Objetivo: Evaluar los efectos modificadores de la placa de la terapia con colchicina en dosis bajas más la terapia médica óptima en pacientes con síndrome coronario agudo posterior

Tipo de estudio: Estudio observacional (prospectivo no aleatorizado).

Población y muestra: 80 pacientes con SCA reciente (<1 mes). La edad media de los pacientes fue de 57,4 \pm 11,8 años. Reclutamos 62 hombres (77,5 %) y 18 mujeres (22,5 %).

Estudios complementarios:-

Diagnóstico: Angiografía por tomografía computarizada coronaria (ATC).

Dosis colchicina: 0,5 mg/día.

Resultados: La colchicina tiene efectos estabilizadores sobre la placa coronaria asociados a las propiedades antiinflamatorias de la colchicina.

Conclusiones: Colchicina en dosis bajas modifica favorablemente la placa coronaria, independientemente de la terapia con estatinas en dosis altas y la reducción de las lipoproteínas de baja densidad.

Efectividad (sí/no): No, falta validación en estudios futuros.

- Autores: *Gasparyan* y otros.

Año: 2015

Objetivo: Hacer énfasis en el papel de la colchicina en la reducción de la incidencia de cardiopatía isquémica.

Tipo de estudio: Opinión de experto.

Población y muestra:-

Estudios complementarios: -

Diagnóstico: -

Dosis colchicina:-

Resultados La colchicina reduce la incidencia de cardiopatía isquémica en pacientes con fiebre mediterránea familiar.

Conclusiones: La colchicina es un agente antiinflamatorio prometedor en la prevención cardiovascular secundaria al dirigirse a la quimiotaxis de neutrófilos, suprimiendo la activación de las células endoteliales, plaquetas y la liberación de agentes inflamatorios.

Efectividad (sí/no): No.

- Autores: *Khan* y otros.

Año: 2015

Objetivo: Examinar los efectos antiinflamatorios de la administración de colchicina en el tratamiento de la enfermedad coronaria dirigido.

Tipo de estudio: Revisión de la literatura.

Población y muestra:-

Estudios complementarios: -

Diagnóstico: -

Dosis colchicina: 0,5 mg/día.

Resultados: La colchicina puede reducir las respuestas inflamatorias asociadas con aterosclerosis al inhibir la cascada inflamatoria. En el estudio

Conclusiones: La importancia de la inflamación en la aterosclerosis se ha sospechado y las terapias antiinflamatorias se han propuesto como posibles complementos de la terapia actual.

Efectividad (sí/no): No.

- Autores: *Tousoulis* y otros.

Año: 2015

Objetivo: Describir las acciones y los efectos antiinflamatorios de estatinas, aspirina, metotrexato y colchicina.

Tipo de estudio: Revisión de la literatura.

Población y muestra:

Estudios complementarios: -

Diagnóstico: -

Dosis colchicina: 0,5 mg/día.

Resultados: La colchicina puede reducir significativamente la PCR de alta sensibilidad en pacientes con EAC estable.

Conclusiones: Se ha investigado nuevas terapéuticas capaces de modular la producción de citocinas

Efectividad (sí/no): No

- Autores: *Khambhati* y otros.

Año: 2018

Objetivo: Analizar las vías de tratamiento que se dirigen a la inflamación en enfermedad aterosclerótica, incluida la colchicina.

Tipo de estudio: Revisión de la literatura.

Población y muestra:

Estudios complementarios: -

Diagnóstico: -

Dosis colchicina:

Resultados: La colchicina en dosis bajas reduce eficazmente la PCR independientemente del uso de atorvastatina y aspirina.

Conclusiones: Mientras algunas terapias inmunológicas no han logrado mostrar beneficios en aterosclerosis, los hallazgos de los estudios con colchicina han proporcionado datos fundamentales para el tratamiento de la inflamación en la aterotrombosis.

Efectividad (sí/no): Sí

- Autores: *Nidorf* y otros.

Año: 2014

Objetivo: Examinar la evidencia que respalda la eficacia de la colchicina para la prevención secundaria de enfermedades cardiovasculares.

Tipo de estudio: Revisión de la literatura.

Población y muestra:-

Estudios complementarios: -

Diagnóstico: -

Dosis colchicina: 0,5 mg/día.

Resultados: La colchicina tiene efectos que pueden ralentizar la progresión de la aterosclerosis al inhibir la formación de cristales de colesterol y suprimir la actividad de mastocitos y otras células inflamatorias. El uso prolongado de colchicina reduce los niveles sanguíneos de biomarcadores asociados con lesión vascular.

Conclusiones: La colchicina es eficaz en la inhibición de cristales de colesterol dentro de la placa, es útil en la prevención secundaria de enfermedad aterosclerótica.

Efectividad (sí/no): Sí.

- Autores: *Arbel* y otros.

Año: 2018

Objetivo: Examinar la utilidad potencial de las terapias que se dirigen a la formación de cristales de colesterol y la cascada inflamatoria con el propósito de prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular

Tipo de estudio: Revisión de la literatura.

Población y muestra:

Estudios complementarios: -

Diagnóstico: -

Dosis colchicina: 0,5 mg/día.

Resultados: La colchicina tiene efectos antiinflamatorios en enfermedad coronaria estable, al reducir la h-CRP cuando se combina con estatinas y tratamiento antiplaquetario. El ensayo LoDoCo demostró un beneficio de la colchicina en pacientes con enfermedad cardiovascular comprobada

Conclusiones: El alopurinol, la colchicina y el MTX se han asociado con reducción de la enfermedad cardiovascular con diferentes niveles de evidencia clínica
Efectividad (sí/no): No.

- Autores: *Imazio* y otros.

Año: 2016

Objetivo: Actualizar las indicaciones nuevas y emergentes del uso de colchicina para la medicina cardiovascular.

Tipo de estudio: Revisión de la literatura.

Población y muestra:

Estudios complementarios: -

Diagnóstico: -

Dosis colchicina: 0,5 a 1,0 mg/día.

Resultados: La colchicina se asoció con una reducción del 50% del riesgo de recurrencias con buena tolerancia.

Conclusiones: La colchicina en dosis bajas demostró ser un fármaco seguro y eficaz para tratar y prevenir diferentes afecciones cardiovasculares en base a sus propiedades antiinflamatorias.

Efectividad (sí/no): No.

- Autores: *Leung* y otros.

Año: 2016

Objetivo Proporcionar una actualización sobre los mecanismos de acción y usos terapéuticos de la colchicina oral en artritis y afecciones inflamatorias.

Tipo de estudio: Revisión de la literatura.

Población y muestra:

Estudios complementarios: -

Diagnóstico: -

Dosis colchicina: -

Resultados El estudio LoDoCo demostró una reducción en la incidencia compuesta de eventos cardiovasculares en los grupos de tratamiento con colchicina.

Conclusiones: Los resultados actuales sugieren que la colchicina regula negativamente múltiples vías inflamatorias y modula la inmunidad innata

Efectividad (sí/no): No.

- Autores: *Slobodnick* y otros.

Año: 2016

Objetivo: Resumir los mecanismos fisiopatológicos que sustentan la inflamación en la aterosclerosis y síndrome coronario agudo

Tipo de estudio: Revisión de la literatura.

Población y muestra:

Estudios complementarios: -

Diagnóstico: -

Dosis colchicina: 0,5 mg/día.

Resultados: Se demostró una reducción del 60 % en la PCR en pacientes con enfermedad arterial coronaria estable con tratamiento con aspirina y estatinas. No se encontró asociación significativa entre el uso de colchicina y la reducción de PCR

Conclusiones: La colchicina ha demostrado ser beneficiosa en algunas afecciones comunes, incluida la enfermedad cardiovascular

Efectividad (sí/no): No.

- Autores: *Vaidya* y otros.

Año: 2019

Objetivo: Resumir los mecanismos fisiopatológicos que sustentan la inflamación en la aterosclerosis y síndrome coronario agudo

Tipo de estudio: Revisión de la literatura.

Población y muestra:

Estudios complementarios: -

Diagnóstico: -

Dosis colchicina: 0,5 mg/día.

Resultados: La colchicina en dosis bajas disminuye la PCR en pacientes con síndrome coronario agudo estable.

Conclusiones: La colchicina ha ganado recientemente atracción en la medicina cardiovascular por tener el potencial de amortiguar el medio inflamatorio que causa inestabilidad de la placa y aterotrombosis.

Efectividad (sí/no): Sí.

- Autores: *Fiolet* y otros.

Año: 2019

Objetivo: Proporcionar una descripción general del mecanismo de acción de colchicina en enfermedad coronaria estable y un resumen de la evidencia clínica sobre su eficacia y seguridad

Tipo de estudio: Revisión de la literatura.

Población y muestra:

Estudios complementarios: -

Diagnóstico: -

Dosis colchicina: 0,5 mg/día.

Resultados La colchicina redujo de manera confiable y rápida los niveles de PCR, reduciendo los síntomas en síndromes coronarios agudos.

Conclusiones: La colchicina tiene la capacidad para amortiguar múltiples vías celulares genera protección en la enfermedad arterial coronaria estable y es segura a largo plazo.

Efectividad (sí/no): Sí

- Autores: *Martínez* y otros.

Año: 2015

Objetivo: Evaluar la producción cardíaca local de citoquinas inflamatorias en pacientes con síndromes coronarios agudos, enfermedad arterial coronaria estable y en controles; y determinar si la administración aguda de colchicina inhibe su producción.

Tipo de estudio: Ensayo clínico controlado.

Población y muestra: 83 pacientes (9 mujeres y 74 hombres). 40 pacientes grupo síndrome coronario agudo; 33 pacientes grupo enfermedad arterial coronaria estable; 10 grupos de control.

Estudios complementarios: Detección de IL-1b, IL-18, and IL-6 en plasma (tomada de senos coronarios, arteriales y venosos) mediante ELISA.

Diagnóstico: Se emplearon las directrices del Colegio Americano de Cardiología / Asociación Americana del Corazón 2007. Electrocardiograma, enzimas cardíacas (creatina quinasa y troponina T), angiografía coronaria y pruebas funcionales

Dosis colchicina: 1,5 mg de colchicina (1,0 mg y 0,5 una hora después) entre 6 y 12 h antes de angiografía coronaria.

Resultados: La administración de colchicina redujo significativamente los gradientes transcoronarios de las tres citoquinas en pacientes con síndrome coronario agudo en un 40 % a 88 %.

Conclusiones: La administración de colchicina a corto plazo reduce rápida y significativamente los niveles de las citoquinas estudiadas.

Efectividad (sí/no): Sí.

- Autores: *Tucker* y otros.

Año: 2019

Objetivo: Identificar el efecto de la colchicina sobre las quimioquinas que orquestan múltiples vías ateroinflamatorias

Tipo de estudio: Estudio piloto.

Población y muestra: 38 pacientes (5 mujeres y 33 hombres). 13 pacientes grupo síndrome coronario agudo; 13 pacientes grupo angina estable; 12 grupos de control.

Estudios complementarios: - Concentración intracelular y en plasma (tomada de senos coronarios, raíz aórtica y ventrículo derecho) de CCL2, CCL5, y CX3CL1 mediante ELISA. Cultivo de monocitos.

Diagnóstico: - Se emplearon directrices de la Asociación Americana del Corazón.

Electrocardiograma, enzimas cardíacas (creatina quinasa y troponina T), angiografía coronaria y pruebas funcionales.

Dosis colchicina: 1,5 mg de colchicina (1,0 mg y 0,5 una hora después) entre 6 y 12 h antes de cateterismo cardíaco.

Resultados: La colchicina redujo notablemente los niveles de CCL2, CCL5 y CX3CL1 en pacientes con síndrome coronario agudo. La colchicina redujo la concentración intracelular de las tres quimioquinas y afectó la quimiotaxis de los monocitos.

Conclusiones: La terapia con colchicina a corto plazo reduce significativamente la producción local de quimioquinas coronarias al atenuar la producción de estos mediadores por parte de los monocitos.

Efectividad (sí/no): Sí

- Autores: *Nidorff* y otros.

Año: 2019

Objetivo: Determinar si una terapia con colchicina adicional es segura, efectiva y bien tolerada para la prevención secundaria de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico o revascularización coronaria inducida por isquemia en pacientes con enfermedad arterial coronaria.

Tipo de estudio: Ensayo clínico controlado.

Población y muestra: 5522 pacientes (846 mujeres y 4676 hombres) con enfermedad arterial coronaria estables divididos en un grupo intervención (colchicina) y un grupo control (placebo).

Estudios complementarios: - Control de efectos adversos cada seis meses.

Diagnóstico: - Angiografía coronaria.

Dosis colchicina: 0,5 mg de colchicina diarias durante 30 días.

Resultados: El uso de colchicina generó algunos efectos adversos que incluyeron intolerancia gastrointestinal tardía, neuropatía, miopatía, miositis y neutropenia.

Conclusiones: La colchicina parece segura y eficaz para la prevención secundaria de enfermedades cardiovasculares. El bajo costo y la seguridad a largo plazo sugieren que si su eficacia se puede confirmar podría tener un impacto en la carga global de enfermedades cardiovasculares.

Efectividad (sí/no): Sí.

- Autores: *Demidowich* y otros.

Año: 2019

Objetivo: Examinar si las acciones antiinflamatorias de la colchicina sobre lipoproteínas de baja densidad oxidadas (LDLx) en individuos metabólicamente enfermos.

Tipo de estudio: Ensayo clínico controlado.

Población y muestra: 40 pacientes (26 mujeres y 14 hombres) 17 en el grupo intervención (colchicina) y 18 en el grupo control (placebo).

Estudios complementarios: Absorciometría de rayos x de energía dual para medir masa de tejido adiposo, sangre periférica para determinar niveles plasmáticos de oxLD, medición de subclases de VLDL (grande, mediano, pequeño).

Diagnóstico: - Medición de insulina y de proteína C reactiva.

Dosis colchicina: 0,6 mg de colchicina diarias durante tres meses.

Resultados: La colchicina redujo los marcadores de inflamación, incluida la proteína C reactiva. La colchicina no tuvo un efecto significativo sobre otras subfracciones de lipoproteínas o tamaños de partículas de lipoproteínas.

Conclusiones: La colchicina puede tener un beneficio en la prevención secundaria de enfermedades cardiovasculares. No se encontró evidencia de que estos efectos se deban a mejoras en las concentraciones de partículas de lipoproteínas aterogénicas circulantes.

Efectividad (sí/no): Sí.

- Autores: *Demidowich* y otros.

Año: 2020

Objetivo: Examinar los efectos de la colchicina sobre las moléculas inflamatorias y metabólicas circulantes en adultos con obesidad y síndrome metabólico.

Tipo de estudio: Comunicación breve.

Población y muestra: 40 pacientes (28 mujeres y 12 hombres) 18 en el grupo intervención (colchicina) y 19 en el grupo control (placebo).

Estudios complementarios: -1305 factores circulantes en suero de muestras de sangre se utilizó la plataforma *SomaScan*.

Diagnóstico: Diagnóstico clínico de diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular y obesidad.

Dosis colchicina: 0,6 mg de colchicina dos veces al día durante 3 meses.

Resultados: La colchicina disminuyó las concentraciones de múltiples moléculas inflamatorias, incluida la proteína C reactiva, la interleucina 6 y la resistina, además del receptor de lipoproteínas de baja densidad oxidada y la fosfodiesterasa 5^a.

Conclusiones: La colchicina afectó significativamente las concentraciones de proteínas involucradas en el sistema inmunológico innato, la función endotelial y la aterosclerosis.

Efectividad (sí/no): Sí.

- Autores: *Raju* y otros.

Año: 2012

Objetivo: Determinar si la colchicina puede suprimir la PCR-h en pacientes con síndrome coronario agudo y/o accidente cerebrovascular isquémico agudo

Tipo de estudio: Estudio piloto.

Población y muestra: 80 pacientes (9 mujeres y 71 hombres) 40 en el grupo intervención (colchicina) y 40 en el grupo control (placebo).

Estudios complementarios: Muestra de sangre para medición de PCR y agregación plaquetaria.

Dosis colchicina: 1 mg de colchicina al día durante 30 días

Resultados: La colchicina no redujo significativamente la PCR absoluta. No hubo diferencias en la función plaquetaria. La colchicina se asoció con un exceso de diarrea.

Conclusiones: No hubo evidencia de que la colchicina suprima la inflamación en pacientes con síndrome coronario agudo o accidente cerebrovascular isquémico agudo.

Efectividad (sí/no): No.

- Autores: *Kajikawa* y otros.

Año: 2019.

Objetivo: Evaluar el efecto a corto plazo de la colchicina en dosis bajas sobre la función endotelial en pacientes con enfermedad de las arterias coronarias

Tipo de estudio: Ensayo clínico controlado.

Población y muestra: 28 pacientes (1 mujer y 27 hombres).

Estudios complementarios: Muestra de sangre para medir vasodilatación mediada por flujo y concentraciones séricas de proteína C reactiva de alta sensibilidad.

Diagnóstico: - Diagnóstico de enfermedad coronaria aguda.

Dosis colchicina: 0,5 mg de colchicina al día durante 30 días.

Resultados: La concentración sérica de PCR disminuyó significativamente después de la administración de colchicina. La colchicina mejoró significativamente la fiebre en pacientes con enfermedad de las arterias coronarias con recuentos de glóbulos blancos.

Conclusiones: La colchicina en dosis bajas no mejoró la función endotelial en pacientes con enfermedad coronaria aguda, pero sugirió que la función endotelial mejora significativamente en pacientes con activación de leucocitos.

Efectividad (sí/no): No.

- Autores: *Tardiff* y otros.

Año: 2019

Objetivo: Evaluar los efectos de la colchicina en los resultados cardiovasculares, así como su perfil de seguridad a largo plazo en pacientes que habían sufrido recientemente un infarto de miocardio.

Tipo de estudio: Ensayo clínico controlado.

Población y muestra: 4745 pacientes (909 mujeres y 3836 hombres) 2366 en el grupo intervención (colchicina) y 2379 en el grupo control (placebo).

Estudios complementarios: Seguimiento durante 22,6 meses.

Diagnóstico: Historia de infarto de miocardio reciente.

Dosis colchicina: 0,5 mg de colchicina al día durante 30 días.

Resultados: La colchicina redujo el número de muertes por causas cardiovasculares por paro cardíaco reanimado, para infarto de miocardio, para el accidente cerebrovascular y para la hospitalización urgente por angina que conduce a la revascularización coronaria. Se informó diarrea en y neumonía como un evento adverso grave por el uso de colchicina.

Conclusiones: Entre los pacientes con un infarto de miocardio reciente, la colchicina condujo a un riesgo significativamente menor de eventos cardiovasculares isquémicos.

Efectividad (sí/no): Sí.

- Autores: *Stewart* y otros.

Año: 2020

Objetivo: Examinar sistemáticamente el perfil de efectos secundarios de la colchicina en ensayos clínicos controlados en todas las indicaciones publicadas.

Tipo de estudio: Revisión sistemática y metanálisis

Población y muestra: Se realizó una revisión sistemática con metodología PRISMA. Se buscaron ensayos clínicos controlados doble ciego de colchicina en pacientes adultos que informaran efectos adversos.

Estudios complementarios: -

Diagnóstico:-

Dosis colchicina:-

Resultados: Se informó diarrea, cualquier evento gastrointestinal, eventos hepáticos adversos, eventos musculares, eventos hematológicos tras uso de colchicina. Ningún estudio informó eventos de neuropatía. Ningún estudio informó la muerte como evento adverso.

Conclusiones: La colchicina aumenta la tasa de diarrea y eventos adversos gastrointestinales, pero no aumenta la tasa de eventos adversos hepáticos, sensoriales, musculares, infecciosos o hematológicos o muerte significativamente. Efectividad (sí/no): Sí.

- Autores: *Hemkens* y otros.

Año: 2016

Objetivo: Revisar sistemáticamente los beneficios y daños cardiovasculares de la colchicina en cualquier población y específicamente en pacientes con alto riesgo cardiovascular.

Tipo de estudio: Revisión sistemática y metanálisis.

Población y muestra: Los estudios elegibles (casos y controles, cohortes y ensayos controlados aleatorios) informaron la incidencia de accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio como punto final y como evento adverso.

Estudios complementarios: -

Diagnóstico:-

Dosis colchicina: 1 mg/día.

Resultados: La colchicina no tuvo ningún efecto sobre la mortalidad. Se redujo el riesgo de infarto de miocardio. No hubo ningún efecto sobre los eventos adversos totales pero aumentó la intolerancia gastrointestinal.

Conclusiones: Existe incertidumbre sobre los beneficios y daños de la colchicina. Se indica la necesidad de hacer ensayos a gran escala para evaluar más a fondo este tratamiento económico y prometedor en la enfermedad cardiovascular.

Efectividad (sí/no): No.

- Autores: *Khandkar* y otros.

Año: 2019

Objetivo: Evaluar la función de la colchicina en la prevención del accidente cerebrovascular y accidente isquémico transitorio primario o secundario en una población adulta.

Tipo de estudio: Revisión sistemática y metanálisis.

Población y muestra: Los estudios elegibles (casos y controles, cohortes y ensayos controlados aleatorios) informaron la incidencia de accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio como punto final y como evento adverso.

Estudios complementarios: -

Diagnóstico: -

Dosis colchicina: -

Resultados: Los accidentes cerebrovasculares fueron menores en uso de colchicina. Ensayos clínicos determinaron que no hubo efectos significativos de la colchicina sobre accidentes cerebrovasculares. Los estudios de cohorte sugirieron que colchicina redujo incidencia de accidentes cerebrovasculares.

Conclusiones: La colchicina tiene un beneficio protector potencial tanto en la incidencia primaria como secundaria de accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio. Los datos actuales no son concluyentes, probablemente debido a los pequeños tamaños de muestra de los ensayos clínicos.

Efectividad (sí/no): -

- Autores: *Masson* y otros.

Año: 2020

Objetivo: Evaluar el efecto de la terapia con colchicina sobre los eventos vasculares.

Tipo de estudio: Metanálisis.

Población y muestra: Se realizó un metanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorios de colchicina en poblaciones de alto riesgo cardiovascular, que informaron datos de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, mortalidad cardiovascular

Estudios complementarios: -

Diagnóstico: -

Dosis colchicina:-

Resultados: La incidencia de accidente cerebrovascular fue menor en los grupos de colchicina. No se encontró una reducción significativa en la incidencia de infarto de miocardio o mortalidad cardiovascular.

Conclusiones: El uso de la colchicina dio como resultado una reducción significativa del riesgo de accidente cerebrovascular. La colchicina es un fármaco accesible que podría utilizarse con éxito para la prevención de la enfermedad cerebrovascular aterosclerótica.

Efectividad (sí/no): Sí.

Discusión

La mayoría de los estudios han demostrado el papel de la colchicina como un mediador de procesos inflamatorios. Se pudo identificar que la colchicina es efectiva en la prevención de enfermedades cardiovasculares se dirigió al bloqueo del inflamador NLRP3, con la consecuente disminución de los niveles de mediadores inflamatorios como interleucinas (IL-1 β , IL-18, IL-6) demostrado una reducción entre el 40 al 88 %, e inhibe la síntesis de proteínas de la superficie del endotelio vascular, la producción de citocinas y la migración de monocitos. La reducción de estos biomarcadores inflamatorios parece estar relacionada con la modificación de la placa aterosclerótica en un fenotipo más estable. Adicionalmente un artículo reportó disminución en los niveles transcoronarios de CCL2, CCL5 y CX3CL1, tres quimioquinas que se elevaron significativamente en pacientes con SCA (síndrome coronario agudo). Se evidenció que la colchicina tiene otros mecanismos de acción como inhibición directa en la formación de cristales de colesterol *in vitro*, suprimir la actividad de mastocitos, células T, monocitos, células del músculo liso derivadas de placas vasculares y osteocitos, que en conjunto pueden disminuir la progresión de la aterosclerosis.^(9,10,14,16,18,25,31)

Se evidenció que el papel de la colchicina en la prevención de enfermedades cardiovasculares se ha dirigido a la mediación en los niveles de proteínas de fase aguda como la proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-h), un biomarcador inespecífico de la inflamación producido en el hígado en respuesta a la interleucina IL-6. Nueve artículos especificaron una disminución de la PCR-h en la terapia de colchicina concomitante con la terapia médica óptima (estatinas, aspirina y antiplaquetarios),^(12,15,17,19,20,23,27,30,36) dos

artículos reportaron esta disminución con la administración de colchicina como única terapia.^(24,25) A pesar de que la mayor fuerza de evidencia apunta que la colchicina reduce los niveles de PCR-h, un artículo reportó que la colchicina no tuvo ningún efecto sobre esta.⁽²⁶⁾ También se evidenció que, en comparación al placebo, la colchicina logró la reducción de otros reactantes de fase aguda como la velocidad de sedimentación globular y la GlycA.⁽³²⁾ Adicionalmente, se reportó la mediación hacia moléculas enzimáticas, de tal forma que se evidenció una disminución de proteínas relacionadas con los vasos sanguíneos como el receptor de lipoproteínas de baja densidad oxidada (xLDL) y la fosfodiesterasa 5A.⁽²⁴⁾ Asimismo, se encontró que las concentraciones de oxLDL y LDL pequeñas parecieron aumentadas significativamente en el grupo de colchicina, aunque demostró que la colchicina no tuvo un efecto significativo sobre otras subfracciones de lipoproteínas o tamaños de partículas de lipoproteínas.⁽²⁵⁾

Varios estudios tomaron como referencia el estudio LoDoCo y examinaron el efecto de la colchicina en pacientes con enfermedad coronaria estable.^(5,14,17-21,23,27) De forma particular, en un estudio en el que se aleatorizó 532 pacientes que recibieron una dosis de 0,5 mg/día de colchicina junto con la TMO (aspirina, estatinas y antiplaquetarios), se reportó que en el grupo de colchicina hubo una menor incidencia (5,3 %) de SCA, paro cardíaco extrahospitalario o isquemia no cardioembólico y accidente cerebrovascular (ACV) frente al grupo de placebo (16 %), con una mediana de evaluación de 3 años.⁽¹⁴⁾ Por lo cual, LoDoCo respalda firmemente la hipótesis de que un fármaco es conocido por su capacidad para inhibir la inflamación inducida por cristales puede ser eficaz para la prevención secundaria de enfermedades cardiovasculares.

Otras publicaciones mencionaron estudios diferentes al LoDoCo con resultados favorables respecto a la disminución del riesgo de enfermedades cardiovasculares con el uso de la colchicina.^(5,11,13,22,23,28)

Gasparyan y otros, reportaron en su revisión que la colchicina reduce la incidencia de cardiopatía isquémica en pacientes con fiebre mediterránea familiar. Además, se demostró que el grosor de la túnica íntima-media carotídea no es diferente en pacientes que reciben colchicina y controles sanos, lo que sugiere que los efectos antiinflamatorios de la colchicina pueden atenuar el desarrollo de la aterosclerosis.⁽¹⁶⁾ *Imazio* y otros informaron en su revisión que la colchicina tuvo una reducción >50 % del riesgo de recurrencias ya sea para la prevención primaria o secundaria.⁽¹⁸⁾

Tres, de los seis ensayos clínicos controlados revisados, reportaron resultados positivos para la colchicina. En el primero de ellos, en 267 sujetos con insuficiencia cardíaca crónica, se encontró que la colchicina en comparación con placebo no redujo la proporción de sujetos que lograron una mejoría en la NYHA (método para la clasificación funcional de pacientes con insuficiencia cardíaca, del inglés *New York Heart Association*) o el SCA compuesto o los puntos finales del ACV, aunque la PCR y la IL6 se redujeron significativamente en el grupo de la colchicina.⁽⁵⁾ En el segundo, con un poder estadístico del 90 %, se detectó una reducción del 30 % en el criterio de valoración primario compuesto: muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ACV isquémico y revascularización coronaria inducida por isquemia.⁽²⁴⁾ Y en el tercero, con un total de 4745 pacientes, el criterio de valoración principal se produjo en el 5,5 % de los pacientes del grupo de colchicina en comparación

con 7,1 % de los del grupo de placebo para muerte por causas cardiovasculares, para paro cardíaco reanimado, para infarto de miocardio, para el accidente cerebrovascular y para la hospitalización urgente por angina que conduce a la revascularización coronaria.⁽²⁸⁾

A pesar de que la mayoría de los estudios reportaron resultados positivos respecto a la efectividad, en algunos estudios se han identificado resultados no favorables en la disminución del riesgo de enfermedades cardiovasculares con el uso de la colchicina.^(5,23,26,33,34) Dos de estos estudios abordaron el mismo diseño metodológico a través de la observación de 80 pacientes durante 30 días después de un SCA o ACV isquémico y no encontraron diferencias significativas en los niveles de PCR o la función plaquetaria en el grupo que recibió colchicina (1 mg/día) en comparación con el placebo. No especificaron qué tan pronto después del diagnóstico se administró colchicina, se tuvo en cuenta que a los 30 días después del evento índice, los procesos inflamatorios agudos podrían haber disminuido incluso en el grupo de control, hizo que los resultados sean difíciles de interpretar.^(5,23)

De las revisiones sistemáticas con metanálisis, una de ellas evidenció que la colchicina no tuvo ningún efecto sobre la mortalidad. Se redujo el riesgo de infarto de miocardio;⁽³¹⁾ al agrupar cuatro ensayos clínicos y un estudio de cohorte, determinó que no hubo efectos significativos de la colchicina sobre la incidencia de accidente cerebrovascular en 77 eventos de ACV o accidente isquémico transitorio en un total de 2170 pacientes.⁽³⁵⁾ *Masson* y otros encontraron en su metanálisis que la incidencia de accidente cerebrovascular fue menor en los grupos de colchicina en comparación con los grupos placebo, no encontró una reducción significativa en la incidencia de infarto de miocardio, mortalidad cardiovascular o mortalidad por todas las causas.⁽³⁴⁾

Por último, se abordó la seguridad de la colchicina en diez revisiones.^(11,12,14,15,17,22,26,28,29,35)

La mayoría de la evidencia sugiere que la colchicina es un fármaco bien tolerado a dosis <1mg/día, el efecto adverso más común reportado está relacionado con intolerancias gastrointestinales que resuelven con la interrupción del fármaco. Se ha reportado intolerancia gastrointestinal hasta en un 10 % durante el primer mes de tratamiento, se sabe que la terapia a largo plazo es segura y bien tolerada. En raros casos se reportó miotoxicidad en tratamiento con colchicina a dosis >1mg/día, en terapia concomitante con estatinas y en presencia de insuficiencia renal moderada. El uso concomitante de ciclosporina, diltiazem, verapamilo, fibratos y estatinas puede aumentar el riesgo de miopatía y debe considerarse el ajuste de la dosis en estos casos (reducir a la mitad la dosis de colchicina). Se reconoce que la colchicina debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad renal y hepática avanzada, y con el uso concomitante de fármacos como ciclosporina, claritromicina, eritromicina y ketaconazol, y que las sobredosis de 40 a 60 mg (80-120 tabletas) de colchicina pueden ser letales. Entre otros efectos adversos raros descritos están la neuritis periférica, alopecia, inhibición de la espermatogénesis (pero no de la fertilidad) y deficiencia de B12.

Se concluye que la mayoría de los artículos revisados soportan el papel beneficioso de la colchicina como agente mediador de la inflamación en los eventos cardiovasculares. Hay un consenso al referir que son pocos los estudios para realizar una recomendación absoluta, por lo cual se ha promovido la necesidad de ampliar la investigación para dar mayor fuerza de

evidencia respecto a la seguridad y eficacia de la colchicina. Es necesario comprender que no todas las terapias antiinflamatorias se relacionan con beneficios cardiovasculares, ya que se ha evidenciado que terapias farmacológicas como los AINES en la enfermedad de las arterias coronarias y bloqueo del FNT en el corazón, tienen un efecto adverso sobre los resultados cardiovasculares. En esencia, el papel de la colchicina en los eventos cardiovasculares está dado por su papel mediador en la inflamación a través del bloqueo del inflammasoma NLRP3 e inhibición en la liberación de agentes inflamatorios como IL-1 β , IL-1, IL-6, proteína C reactiva. No se encontró evidencia de que el papel de la colchicina en la estabilización de la placa aterosclerótica se deba a mejoras en las concentraciones de partículas de lipoproteínas aterogénicas circulantes.

Respecto a la efectividad y seguridad, la colchicina aumenta la tasa de diarrea y eventos adversos gastrointestinales, pero no aumenta la tasa de eventos adversos hepáticos, sensoriales, musculares, infecciosos o hematológicos o muerte. A pesar de que la mayoría de los estudios respaldan el papel beneficioso de la colchicina, varios artículos concluyeron que la colchicina en dosis bajas no mejoró la función endotelial en pacientes con enfermedad coronaria aguda. Doce artículos respaldan un papel positivo de la colchicina y diecisiete tomaron una postura negativa. Las razones que respaldan el papel beneficioso de la colchicina se centran principalmente en sus efectos antiinflamatorios y su perfil reducido de efectos adversos, limitándose a leves molestias gastrointestinales, lo cual lo convierte en un fármaco seguro.

A pesar de los resultados prometedores de la colchicina en el manejo de la aterosclerosis, resulta fundamental ampliar el cuerpo y la calidad de la evidencia para producir estimaciones con menos sesgos y mayor precisión. El reforzar la evidencia sobre la efectividad y seguridad de este fármaco, permitirá incluirlo dentro del tratamiento médico óptimo de la aterosclerosis. Adicionalmente, es importante manifestar que la colchicina es un fármaco económico, lo constituye en una opción terapéutica de fácil disposición en muchos sistemas de salud.

Referencias bibliográficas

1. Katzung B. Farmacología básica y clínica. Decimocuarta edición. México: McGraw-Hill; 2020.
2. Firestein G, Kelley W. Tratado de reumatología. Décima edición. Barcelona: Elsevier; 2018.
3. Goldman L, Schafer A. Goldman-Cecil. Tratado de medicina Interna. Vigésimoquinta edición. Barcelona: Elsevier; 2017.
4. Butt AK, Cave B, Maturana M, Towers WF, Khouzam R. N (2021). The Role of Colchicine in Coronary Artery Disease. *Current Problems in Cardiology*. 2021;46(3): 100690. DOI: <https://doi:10.1016/j.cpcardiol.2020.100690>
5. Thompson PL, Nidorf SM. Colchicine: an affordable anti-inflammatory agent for atherosclerosis. *Current Opinion in Lipidology*, 2018;29(6):467-73. DOI: <https://doi:10.1097/MOL.0000000000000552>

6. National Institute for Health and Care Excellence. Acute coronary syndromes. NICE Guideline 185. London; 2020.
7. Cross S. Underwood's pathology. 7th ed. New York: ELSEVIER; 2018.
8. Leiva E. Epidemiología del síndrome coronario agudo y la insuficiencia cardíaca en Latinoamérica. Rev. Esp. Cardiol. 2011;64(Supl 2):34-43.
9. Nidorf SM, Thompson PL. Why Colchicine Should Be Considered for Secondary Prevention of Atherosclerosis: An Overview. Clinical Therapeutics. 2018;41(1):41-8. DOI: <https://doi:10.1016/j.clinthera.2018.11.016>
10. Vaidya K, Martínez G, Patel S. The Role of Colchicine in Acute Coronary Syndromes. Clin Ther. 2019;41(1):11-20. DOI: <https://doi:10.1016/j.clinthera.2018.07.023>
11. Fiolet ATL, Nidorf SM, Mosterd A, Cornel JH. Colchicine in Stable Coronary Artery Disease. Clin Ther. 2019;41(1):30-40. DOI: <https://doi:10.1016/j.clinthera.2018.09.011>
12. Raju NC, Yi Q, Nidorf M, Fagel ND, Hiralal R, Eikelboom JW. Effect of colchicine compared with placebo on high sensitivity C-reactive protein in patients with acute coronary syndrome or acute stroke: a pilot randomized controlled trial. J Thromb Thrombolysis. 2012;33(1):88-94. DOI: <https://doi:10.1007/s11239-011-0637-y>
13. Martínez GJ, Robertson S, Barraclough J, Xia Q, Mallat Z, Bursill C, *et al.* Colchicine Acutely Suppresses Local Cardiac Production of Inflammatory Cytokines in Patients With an Acute Coronary Syndrome. J Am Heart Assoc. 2015;4(8):e002128. DOI: <https://doi:10.1161/JAHA.115.002128>
14. Nidorf SM, Eikelboom JW, Thompson PL. Targeting Cholesterol Crystal-Induced Inflammation for the Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics. 2013;19(1):45-52. DOI: <https://doi:10.1177/1074248413499972>
15. Nidorf S, Eikelboom J, Thompson P. Colchicine for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. Current Atherosclerosis Reports. 2014;16(391):1-8. DOI: <https://doi:10.1007/s11883-013-0391-z>
16. Gasparyan A, Ayvazyan L, Yessirkepov M, Kitas G. Colchicine as an anti-inflammatory and cardioprotective agent. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology. 2015;11(11):1-14. DOI: <https://doi:10.1517/17425255.2015.1076391>
17. Khan R, Spagnoli V, Tardif J, L'Allier P. Novel anti-inflammatory therapies for the treatment of atherosclerosis. Atherosclerosis. 2015;240(2):497-509. DOI: <https://doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.783>
18. Imazio M, Gaita F. Colchicine for cardiovascular medicine. Future Cardiology. 2016;12(1):9-16. DOI: <https://doi:10.2217/fca.15.59>
19. Leung Y, Yao Hui L, Kraus V. Colchicine. Update on mechanisms of action and therapeutic uses. Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2015;45(3):341-50. DOI: <https://doi:10.1016/j.semarthrit.2015.06.013>
20. Slobodnick A, Shah B, Pillinger M, Krasnokutsky S. Colchicine: Old and New. The American Journal of Medicine. 2015;128(5):461-70. DOI: <https://doi:10.1016/j.amjmed.2014.12.010>

21. Martínez GJ, Celermajer DS, Patel S. The NLRP3 inflammasome and the emerging role of colchicine to inhibit atherosclerosis-associated inflammation. *Atherosclerosis*. 2018;269:262-71. DOI: <https://doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.12.027>
22. Spartalis M, Spartalis E, Tzatzaki E, Tsilimigras D, Moris D, Kontogiannis C; *et al*. The Beneficial Therapy with Colchicine for Atherosclerosis via Anti-inflammation and Decrease in Hypertriglyceridemia. *Cardiovascular & Hematological Agents In Medicinal Chemistry*. 2018;16(2):74-80. DOI: <https://doi:10.2174/1871525717666181211110332>
23. Khambhati J, Engels M, Allard-Ratick M, Sandesara P, Quyyumi A, Sperling L. Immunotherapy for the prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: Promise and possibilities. *Atherosclerosis*. 2018;276:1-9. DOI: <https://doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.07.007>
24. Tucker B, Kurup R, Barraclough J, Henriquez R, Cartland S, Arnott C, *et al*. Colchicine as a Novel Therapy for Suppressing Chemokine Production in Patients With an Acute Coronary Syndrome: A Pilot Study. *Clin Ther*. 2019;41(10):2172-81. DOI: <https://doi:10.1016/j.clinthera.2019.07.015>
25. Nidorf SM, Fiolet ATL, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, Bax WA *et al*. The effect of low-dose colchicine in patients with stable coronary artery disease: The LoDoCo2 trial rationale, design, and baseline characteristics. *Am Heart J*. 2019;218:46-56. DOI <https://doi:10.1016/j.ahj.2019.09.011>
26. Demidowich AP, Wolska A, Wilson SR, Levine JA, Sorokin AV, Brady SM, *et al*. Colchicine's effects on lipoprotein particle concentrations in adults with metabolic syndrome: A secondary analysis of a randomized controlled trial. *J Clin Lipidol*. 2019;13(6):1016-22.e2. DOI: <https://doi:10.1016/j.jacl.2019.10.011>
27. Arbel Y, Abuzeid W, Rosenson R, Weisman A, Farkouh M. Old Drugs for New Indications in Cardiovascular Medicine. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2018;32(2):223-32. DOI: <https://doi:10.1007/s10557-018-6785-y>
28. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, *et al*. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2497-505. DOI: <https://doi:10.1056/NEJMoa1912388>
29. Demidowich AP, Levine JA, Apps R, Cheung FK, Chen J, Fantoni G; *et al*. Colchicine's effects on metabolic and inflammatory molecules in adults with obesity and metabolic syndrome: results from a pilot randomized controlled trial. *Int J Obes (Lond)*. 2020;44(8):1793-9. DOI: <https://doi:10.1038/s41366-020-0598-3>
30. Tousoulis D, Oikonomou E, Economou E, Crea F, Kaski J. Inflammatory cytokines in atherosclerosis: current therapeutic approaches. *European Heart Journal*. 2016;37(22):1-13. DOI: <https://doi:doi:10.1093/eurheartj/ehv759>
31. Hemkens LG, Ewald H, Gloy VL, Arpagaus A, Olu KK, Nidorf M *et al*. Cardiovascular effects and safety of long-term colchicine treatment: Cochrane review and meta-analysis. *Heart*. 2016;102(8):590-6. DOI: <https://doi:10.1136/heartjnl-2015-308542>
32. Kajikawa M, Higashi Y, Tomiyama H, Maruhashi T, Kurisu S, Kihara Y *et al*. Effect of short-term colchicine treatment on endothelial function in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2019;281:35-9. DOI: <https://doi:10.1016/j.ijcard.2019.01.054>

33. Stewart S, Yang KCK, Atkins K, Dalbeth N, Robinson PC. Adverse events during oral colchicine use: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):28. DOI: <https://doi:10.1186/s13075-020-2120-7>
34. Masson W, Lobo M, Molinero G, Masson G, Lavallo-Cobo A. Role of Colchicine in Stroke Prevention: An Updated Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(5):104756. DOI: <https://doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104756>
35. Khandkar C, Vaidya K, Patel S. Colchicine for Stroke Prevention: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Ther.* 2019;41(3):582-90.e3. DOI: <https://doi:10.1016/j.clinthera.2019.02.003>
36. Vaidya K, Arnott C, Martínez GJ, Ng B, McCormack S, Sullivan DR *et al.* Colchicine Therapy and Plaque Stabilization in Patients With Acute Coronary Syndrome. *JACC: Cardiovascular Imaging.* 2018;11(2):305-16. DOI: <https://doi:10.1016/j.jcmg.2017.08.013>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.